

制癌剤投与下及非投与下における吉田肉腫呑竜ラットの経時的血液形態学的研究

著者	檜森 巽
号	419
発行年	1967
URL	http://hdl.handle.net/10097/18317

氏 名 (本 籍)	ひ 檜	もり 森	たつみ 巽
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	医	博 第	4 1 9 号
学位授与年月日	昭和 4 2 年 3 月 2 4 日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
研究科専門課程	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 病理学専攻		
学 位 論 文 題 目	制癌剤投与下及非投与下における吉田肉腫吞 竜ラットの経時的血液形態学的研究		

(主 査)

論文審査委員 教授 斉 藤 達 雄 教授 山 形 徹 一

教授 佐 藤 春 郎

論文内容要旨

緒 言

抑癌生体における血液、造血系の種々の変化は古くより知られているがそれらの変化の解明はいまだ十分になされておるとはいえない。又現在のところ癌の化学療法における種々の副作用の発現は避け得ないのが実状であるが特に造血系への副作用が最も注目され、これが各種制癌剤投与中止の主因をなしている場合が多い。従つて癌化学療法を施行するにあつて抑癌生体の造血系の状態を知ることは非常に重要なことであり、又それを行う者にとつても深い関心をもたねばならないところである。そこで抑癌生体における造血系の変動を初期から末期まで経時的に知るべく、我々にとつて最も身近な実験腫瘍である吉田肉腫 (Y S) を用いて血液形態学的に追求した。

実 験 材 料

体重150g前後の呑竜ラットを用い次の3群につき実験を行つた。第1群、正常対照群、雌20匹、雄10匹。第2群、Y S移植のみの対照群、雌35匹 (移植後2, 4, 6日目各10匹, 8日目5匹)。第3群、Y S移植後2日目 Mitomycin C (MMC) 投与群、雌20匹 (移植後4, 6, 8, 10日目各5匹), 計85匹。

実 験 方 法

第2群、第3群へのY S移植は移植後6日目の呑竜ラットより得た腹水をY S細胞 10^7 個/mlになるよう稀釈し、その0.2 ml (Y S細胞 2×10^6 個)を腹腔内に注入して行つた。第3群においては移植後2日目に更にMMC 500 γ /kgの腹腔内投与を行つた。そして各群につき経時的に以下の諸項目につき血液形態学的検討を行つた。A 末梢血: 赤血球数、血色素量, Hematocrit値, 網赤血球数, 白血球数 (末梢血中有核細胞数) 粒球数及血液像。B 骨髓血: 骨髓有核細胞数, 骨髓巨核球数及骨髓像。又骨髓 (大腿骨髓及腰椎骨髓), 肝脾及リンパ節 (左右腰部リンパ節) 等の各造血臓器の組織学的検索もあわせ行つた。なおラットの骨髓有核細胞数及巨核球数の算定法についてはこれまで報告も少なくその方法も確立していないので著者はMeinecke (1956) 栗屋 (1959) の方法の長所をとり入れた独自の方法に従つた。

実 験 結 果 及 び 考 按

正常雌20匹の成績は赤血球数 776 ± 81.5 万/cu. mm, 血色素量 $83 \pm 3.2\%$ Sahli Ht 値 46.6 ± 2.33 , 網赤血球数 $46.6 \pm 11.21\%$ 。粒球数 100.4 ± 18.16 万/cu. mm 白血球数 14885 ± 2762.8 /cu. mmであり、骨髓有核細胞数は 234.3 ± 19.19 万/cu. mm 骨髓巨核球数は 1845 ± 804.6 /cu. mmであつた。第2群では経時的に貧血 (正色素性) が増強し粒球数も経時的に減少する。これに反し網赤血球は増加の傾向をとる。又白血球数は著明に増加するがそれは主として好中球の増多によるものであり末期になるとY S細胞及赤芽球も末梢血中に出現するようになる。従つてこの時期の白血球数は正確には末梢血中有核細胞

数をさすことになる。しかし類白血病反応は認められない。単球も軽度ながら経時的に増加傾向を示す。骨髓像では末期の8日になると赤芽球系、好中骨髓球、好中後骨髓球及成熟輪状核好中球が減少しており、好中前骨髓球及リンパ球には有意の変動が認められない。又Y S細胞は $1.6 \pm 0.85\%$ とその数は少なく、骨髓の組織標本においてもわずかに散見される程度で明らかな転移形成の像といえる所見は得られなかつた。骨髓における線維化の傾向も認めない。肝、脾、リンパ節の組織学的な検索ではY S細胞の瀰漫性浸潤と流血中のものと思われる赤芽球がわずかに認められるだけで明らかな髓外造血巣は見い出されなかつた。第3群においてはこれらの傾向が認められず、ほとんどが正常域内を変動する。これより第2群における造血系の変化はY Sを移植したために惹起されたものであり、第3群においては制癌剤としてのMMCが有効だったためにこれらの変化が抑制されたと云える。さて第2群における諸変化の解析であるが、まず貧血については骨髓血中の赤芽球数が明らかに減少しておることより赤芽球系の生成障害が主因をなすものと考えられ、これはこの時期における血清蛋白及血清鉄の低下により赤血球生成の主材料が不足していること、貧血が正色素性でありたとえ腹水中に出血があつたとしてもいわゆる失血性貧血とはなっていないことよりも支持される。この際の赤芽球の末梢血中出現は髓外造血巣の認められないことより末梢血中の赤血球需要がたかまつたため未熟のもの血中に出たものと推察される。粒球減少についてはその母体である骨髓巨核球数が減少の傾向にあるものの末梢血の粒球減少を十分説明するだけ著明でなく末梢血中の粒球にも形態異常が認められることよりそれが主として骨髓巨核球の成熟障害によるものと推測される。経時的に著明な好中球増多をみたが骨髓において好中球系で正常範囲にあるのは骨髓芽球、好中前骨髓球及分節核好中球だけで他は総て減少しており予想とは逆に成熟障害が認められた。これは移植されてから死亡まで1週間前後の短期間であるため末梢の顕著な好中球需要に対応して好中球系の機能亢進のための時間的余裕がなかつたためであるか又は癌毒素その他が直接的にその機能低下をもたらしたものであるかは俄に決定出来ない。この際類白血病反応が認められなかつたことは注目に値する。いずれにしても従来いわれておるようなmyelophthisic anemia, Knochenmarkkarzinoseというような像は呈しなかつた。

結 語

担癌生体における造血系の経時的変動を吉田肉腫呑電ラットを用い制癌剤投与下及非投与下に血液形態学的に追求し次の結果を得た。(1)制癌剤を投与しない群では経時的に貧血(正色素性)が進行し網赤血球の漸増をみる。粒球数は著明に減少する。白血球は著明に増加しその主体は好中球が占める。末期にはY S細胞及赤芽球も末梢血中に出現する。類白血病反応及髓外造血巣は認めない。骨髓有核細胞数は経時的に減少し骨髓は全体として機能低下の状態にある。(2)制癌剤(MMC)の投与によつて上述の傾向は抑制され、Y S細胞移植によつて惹起された担癌生体の造血系変動が正常化することが認められる。

審 査 結 果 の 要 旨

著者は癌化学療法における副作用の主体が造血系に対するものであることより担癌生体における造血系の変動に関心を持ち、従来の数少ない報告において担癌生体の造血系変動は経時的に検索されていず又骨髓有核細胞数は算定されていないことを知り、これらを含めて制癌剤 (Mito-mycin C) 投与下及び非投与下に、吉田肉腫呑竜ラットについて経時的に血液形態学を主体にその造血系の変動をみている。実験結果としては、経時的に正色素性貧血、白血球増多 (好中球増多)、粒球減少、網赤血球の漸増等のみ、末期においては腫瘍細胞及赤芽球が末梢血中に出現するとしている。又骨髓においては有核細胞数は経時的に減少し、骨髓巨核球にも増加傾向認められず、全体として骨髓は機能低下の状態にある。造血系の組織学的検索では、骨髓においては腫瘍細胞の集簇性増殖をみていず、又肝、脾及び淋巴節においては末期に腫瘍細胞の瀰漫性浸潤をみるが髄外造血巣は認められず、ただ脾において鉄沈着の増加がみられ、これは担癌生体における溶血機転の亢進を物語るに他ならないとしている。

以上のことより著者は担癌生体における造血系の変化について考察し、貧血については骨髓における赤芽球生成障害が主体で溶血機転亢進も一部関与するとし、好中球増多は骨髓における好中球系の生成抑制と髄外造血巣成立をみないことにより Bone marrow granulocyte reserve の動員を、又粒球減少については骨髓巨核球数のはつきりした減少をみていないことより骨髓巨核球の粒球生成能の低下によると推論している。そしてこれら諸変化が制癌剤としての MMC 投与により正常化することより、それら諸変化は生体が担癌生体になつたために惹起されたとしている。

この担癌動物 (生体) における造血系の変化についての経時的、総合的検索に関する論文は、今後の担癌生体の造血系把握に寄与するところ大であり、又それが癌化学療法における造血系への副作用防止について1つの資料を提供することと考えられる。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。